

PATENT
1599-0269PUS1

IN THE U.S. PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant: Hoon CHOI et al. Conf.: Unknown
Appl. No.: 10/510,514 Group: Unassigned
Filed: October 7, 2004 Examiner: UNASSIGNED
For: PROCESS FOR PREPARING ACID SALTS OF
GEMIFLOXACIN

L E T T E R

Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

November 1, 2004

Sir:

Under the provisions of 35 U.S.C. § 119 and 37 C.F.R. § 1.55(a), the applicant(s) hereby claim(s) the right of priority based on the following application(s):

<u>Country</u>	<u>Application No.</u>	<u>Filed</u>
KOREA	2002-18847	April 8, 2002

A certified copy of the above-noted application(s) is(are) attached hereto.

If necessary, the Commissioner is hereby authorized in this, concurrent, and future replies, to charge payment or credit any overpayment to Deposit Account No. 02-2448 for any additional fee required under 37 C.F.R. §§ 1.16 or 1.17; particularly, extension of time fees.

Respectfully submitted,

BIRCH, STEWART, KOLASCH & BIRCH, LLP

By James T. Eller, Jr. #41,458
James T. Eller, Jr., #39,538

JTE/te
1599-0269PUS1

P.O. Box 747
Falls Church, VA 22040-0747
(703) 205-8000

Attachment(s)

Applic NO: 10/51054
Filingdate: 10/7/04
Inventor: Hoon Choi
et al.

KOREAN INTELLECTUAL PROPERTY OFFICE

Docket NO:
1599-0269PUS1
BSKB 703205
8000

This is to certify that the following application annexed hereto is a true copy from the records of the Korean Intellectual Property Office.

Application Number : 2002-18847

Date of Application : April 8, 2002

Applicant(s) : LG Life Sciences Ltd.

COMMISSIONER

[Bibliographic Item]

[Name of Document] Patent Request

[Type of Right] Patent

[Receiver] Commissioner of the Korean Intellectual Property Office

[Reference Number] 0004

[Filing Date] April 8, 2002

[Title of Invention] New process for preparing acid salts of Gemifloxacin

[Applicant]

[Name] **LG Life Sciences Ltd.**

[Applicant's Code] 1-1998-001275-0

[Agent]

[Name] **CHOI, Kyu-Pal**

[Agent's Code] 9-1998-000563-8

[General Agent's registration No.] 2001-022794-1

[Inventor]

[Name] **CHOI, Hoon**

[Identification No.] 620825-1400619

[Postal Code No.] 305-390

[Address] 339-17, Jeonmin-dong,

Yuseong-gu, Daejeon, Republic of Korea

[Citizen] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] **CHOI, Sang-Chul**

[Identification No.] 680124-1030415

[Postal Code No.] 302-280

[Address] Damoa Apt. #101-307, Walpyung-dong,

Seo-gu, Daejeon, Republic of Korea

[Citizen] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] **NAM, Do-Hyun**

[Identification No.] 560109-1047015

[Postal Code No.] 305-762

[Address] Expo Apt. #508-605, Jeonmin-dong,

Yuseong-gu, Daejeon, Republic of Korea

[Citizen] Republic of Korea

[Inventor]

[Name] **CHOI, Bo-Seung**

[Identification No.] 700117-1673631

[Postal Code No.] 302-781

[Address] Sangroksu Apt. #107-1503, Mannyun-dong,
Seo-gu, Daejeon, Republic of Korea

[Citizen] Republic of Korea

[Purpose] A Patent Application is hereby filed pursuant to Article 42 of the Patent Law.

Agent CHOI, Kyu-Pal (Seal)

[Fees]

[Basic Filing Fee]	20 sheets	29,000 Won
[Additional Filing Fee]	2 sheets	2,000 Won
[Priority Claim Fee]	0 case	0 Won
[Examination Fee]	0 claims	0 Won
[Total]	31,000 Won	

[Attachment]

1. Abstract and Specification (Drawing)



별첨 사본은 아래 출원의 원본과 동일함을 증명함.

This is to certify that the following application annexed hereto
is a true copy from the records of the Korean Intellectual
Property Office.

출원번호 : 10-2002-0018847
Application Number

출원년월일 : 2002년 04월 08일
Date of Application APR 08, 2002

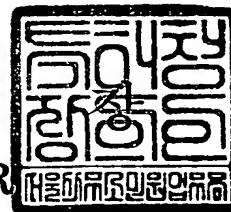
출원인 : 주식회사 엘지생명과학
Applicant(s) LG Life Sciences Ltd.



2004 년 10 월 05 일

특 허 청

COMMISSIONER



CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

【서지사항】

【서류명】	출원인 변경 신고서
【수신처】	특허청장
【제출일자】	2002.09.24
【구명의인(양도인)】	
【명칭】	주식회사 엘지씨아이
【출원인코드】	1-1998-001275-0
【사건과의 관계】	출원인
【신명의인(양수인)】	
【명칭】	주식회사 엘지생명과학
【출원인코드】	1-2002-030835-0
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2001-022794-1
【포괄위임등록번호】	2002-065483-8
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2001-0052027
【출원일자】	2001.08.28
【발명의 명칭】	3- 아미노메틸-4- Z-메톡시이미노피롤리딘의 신규 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2001-0054986
【출원일자】	2001.09.07
【발명의 명칭】	세팔로스포린산 유도체의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2001-0054987
【출원일자】	2001.09.07
【발명의 명칭】	소동 티오퍼로에이트의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2001-0060726
【출원일자】	2001.09.28
【발명의 명칭】	멜라노코틴 수용체의 항진제

【사건의 표시】

【출원번호】

10-2001-0063349

【출원일자】

2001. 10. 15

【발명의 명칭】

베타 -케토에스테르 화합물의 제조방법

【사건의 표시】

【출원번호】

10-2001-0067699

【출원일자】

2001. 10. 31

【발명의 명칭】

멜라노코틴 수용체의 항진제

【사건의 표시】

【출원번호】

10-2001-0067701

【출원일자】

2001. 10. 31

【발명의 명칭】

멜라노코틴 수용체의 항진제

【사건의 표시】

【출원번호】

10-2001-0067702

【출원일자】

2001. 10. 31

【발명의 명칭】

멜라노코틴 수용체의 항진제

【사건의 표시】

【출원번호】

10-2001-0067706

【출원일자】

2001. 10. 31

【발명의 명칭】

멜라노코틴 수용체의 항진제

【사건의 표시】

【출원번호】

10-2001-7000420

【출원일자】

2001. 01. 10

【심사청구일자】

2001. 01. 10

【발명의 명칭】

플라본 구조를 갖는 신규한 사이클린 의존 키나아제 저해제

【사건의 표시】

【출원번호】

10-2002-0003051

【출원일자】

2002. 01. 18

【심사청구일자】

2002. 01. 18

【발명의 명칭】

새로운 에이사이클릭 뉴클레오사이드 포스포네이트 유도체, 그의 염 및 합성방법

【사건의 표시】

【출원번호】

10-2002-0004511

【출원일자】	2002.01.25
【발명의 명칭】	새로운 3-하이드록시크로멘-4-온 구조를 갖는 사이클린 의존 키나아제 저해제
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0004512
【출원일자】	2002.01.25
【발명의 명칭】	6- 번 위치에 아미노메틸기가 치환된 3-하이드록시크로멘-4-온 구조를 갖는 사이클린 의존 키나아제 저해제
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0005069
【출원일자】	2002.01.29
【발명의 명칭】	신규 살리실아닐라이드 유도체 및 그를 함유하는 항균제 조성물
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0006287
【출원일자】	2002.02.04
【발명의 명칭】	항암제로 사용되는 3-아미노-6-메틸-인다졸 유도체
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0010174
【출원일자】	2002.02.26
【발명의 명칭】	재조합 H C V N S 5 B 단백질, 및 그의 제조방법 및 용도
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0010786
【출원일자】	2002.02.28
【심사청구일자】	2002.02.28
【발명의 명칭】	신규 세팔로스포린 화합물 및 그의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0010960
【출원일자】	2002.02.28
【발명의 명칭】	신규 세팔로스포린 화합물 및 그의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0013770
【출원일자】	2002.03.14

【심사청구일자】	2002.03.14
【발명의 명칭】	5-(아미노메틸)-2-티오펜카보니트릴 염산염의 연속 반응에 의한 새로운 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0015248
【출원일자】	2002.03.21
【발명의 명칭】	신규 세팔로스포린 화합물 및 그의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0015249
【출원일자】	2002.03.21
【발명의 명칭】	신규 세팔로스포린 화합물 및 그의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0015627
【출원일자】	2002.03.22
【발명의 명칭】	(2 S)-N-[5-(아미노)메틸]-2-티에닐]메틸-1-[(2R)-2-[(카복시메틸)아미노]-3,3-디페닐프로파노일]-2-피롤리딘 카르복사미드의 새로운 결정형
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0015661
【출원일자】	2002.03.22
【발명의 명칭】	(2 S)-N-[5-(아미노)메틸]-2-티에닐]메틸-1-[(2R)-2-[(카복시메틸)아미노]-3,3-디페닐프로파노일]-2-피롤리딘 카르복사미드의 말레산 염 및 그 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0018847
【출원일자】	2002.04.08
【발명의 명칭】	게미플록사신 산염의 새로운 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0019177
【출원일자】	2002.04.09
【발명의 명칭】	우레아, 티오우레아 및 설파마이드 유도체를 함유하는 항균제 조성물

【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0019620

【출원일자】 2002.04.11

【발명의 명칭】 아미노피리도아릴 그룹을 가진 선택적 트롬빈 억제제

【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0020943

【출원일자】 2002.04.17

【발명의 명칭】 신규한 아릴설폰닐우레아 유도체, 그의 제조방법 및 그를 함유하는 항암제 조성물

【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0020948

【출원일자】 2002.04.17

【발명의 명칭】 신규한 인돌린설폰닐우레아 유도체 및 그를 함유하는 항암제 조성물

【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0020950

【출원일자】 2002.04.17

【발명의 명칭】 신규한 아릴설폰닐우레아 유도체, 그의 제조방법 및 그를 함유하는 항암제 조성물

【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0024057

【출원일자】 2002.05.02

【발명의 명칭】 피리딘 유도체, 그의 제조방법 및 제초제 중간체로서의 용도

【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0025267

【출원일자】 2002.05.08

【심사청구일자】 2002.05.08

【발명의 명칭】 폴리에톡실화 알파 토코페롤 에스테르 유도체를 함유하는 동물용 사료첨가제 조성물

【사건의 표시】

【출원번호】 10-2002-0031381

【출원일자】 2002.06.04

【심사청구일자】 2002.06.04

【발명의 명칭】	폴리에톡실화 아스코르브산 유도체를 함유하는 동물용 사료첨가제 조성물
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0034355
【출원일자】	2002.06.19
【발명의 명칭】	3,5- 디아미노인다졸 유도체, 그의 제조방법 및 사이클린 의존성 키나아제 저해제로서의 그의 용도
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0036219
【출원일자】	2002.06.27
【발명의 명칭】	펩티드성 트롬빈 억제제의 전구약물
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-0039277
【출원일자】	2002.07.08
【발명의 명칭】	2- 아미노-4-클로로-5-니트로-6(1H)-피리미디논의 제조방법
【사건의 표시】	
【출원번호】	10-2002-7009662
【출원일자】	2002.07.26
【발명의 명칭】	아릴 -아미딘을 가진 팩터 X a 억제제와 그의 유도체 및 그의 프로드럭
【변경원인】	분할 /합병
【취지】	특허법 제38조제4항·실용신안법 제20조·의장법 제24조 및 상표법 제12조 제1항의 규정에 의하여 위와 같이 신고합니다. 대리인 최규팔 (인)
【수수료】	234,000 원
【첨부서류】	1. 양도증[양도대상 출원 리스트 포함]_1통(이하에 명기한 제출서류에 첨부된 것을 원용) [서류명]출원인변경신고서 [출원번호]10-1994-0039896 2.법인 등기부등본[법인분할을 입증하는 양수인의 법인등기부등본]_1 통(이하에 명기한 제출서류에 첨부된 것을 원용) [서류명]출원인변경신고서 [출원번호]10-1994-0039896 3.인감증명서[양도인 주식회사 엘지씨아이의 법인인감증명서]_1통(이하에 명기한 제출서류에 첨부된 것을 원용) [서류명]출원인변경신고서 [출원번호]10-1994-0039896

【서지사항】

【서류명】	특허출원서
【권리구분】	특허
【수신처】	특허청장
【참조번호】	0004
【제출일자】	2002.04.08
【발명의 명칭】	게미플록사신 산염의 새로운 제조방법
【발명의 영문명칭】	New process for preparing acid salts of Gemifloxacin
【출원인】	
【명칭】	주식회사 엘지씨아이
【출원인코드】	1-1998-001275-0
【대리인】	
【성명】	최규팔
【대리인코드】	9-1998-000563-8
【포괄위임등록번호】	2001-022794-1
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최훈
【성명의 영문표기】	CHOI, Hoon
【주민등록번호】	620825-1400619
【우편번호】	305-390
【주소】	대전광역시 유성구 전민동 339-17
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	최상철
【성명의 영문표기】	CHOI, Sang Chul
【주민등록번호】	680124-1030415
【우편번호】	302-280
【주소】	대전광역시 서구 월평동 다모아아파트 101동 307호
【국적】	KR
【발명자】	
【성명의 국문표기】	남두현
【성명의 영문표기】	NAM, Do Hyun
【주민등록번호】	560109-1047015

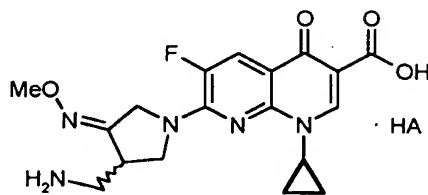
【우편번호】 305-762
【주소】 대전광역시 유성구 전민동 엑스포아파트 508동 605호
【국적】 KR
【발명자】
【성명의 국문표기】 최보승
【성명의 영문표기】 CHOI, Bo Seung
【주민등록번호】 700117-1673631
【우편번호】 302-781
【주소】 대전광역시 서구 만년동 상록수아파트 107동 1503호
【국적】 KR
【취지】 특허법 제42조의 규정에 의하여 위와 같이 출원합니다. 대리인 최규팔 (인)
【수수료】
【기본출원료】 20 면 29,000 원
【가산출원료】 2 면 2,000 원
【우선권주장료】 0 건 0 원
【심사청구료】 0 항 0 원
【합계】 31,000 원
【첨부서류】 1. 요약서·명세서(도면)_1통

【요약서】

【요약】

본 발명은 강력한 항균작용을 나타내는 퀴놀론계 항생제인, 다음 화학식 1로 표시되는, 게미플록사신(Gemifloxacin)의 산염을 제조하는 방법에 관한 것이다.

[화학식 1]



상기 식에서,

Me는 메틸을 나타내고,

HA는 유기산 또는 무기산이다.

본 발명에 따른 제조방법은 3단계의 기존 공정을 2단계로 단축함으로써 제조공정의 단순화, 생산성의 증대, 수율 증가 등의 장점을 도출할 수 있다.

【명세서】

【발명의 명칭】

게미플록사신 산염의 새로운 제조방법(New process for preparing acid salts of Gemifloxacin)

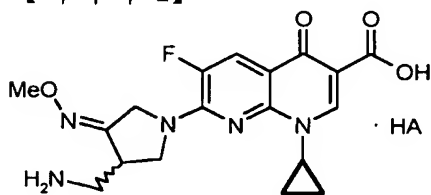
【발명의 상세한 설명】

【발명의 목적】

【발명이 속하는 기술분야 및 그 분야의 종래기술】

- <1> 본 발명은 강력한 항균작용을 갖는 다음 화학식 1로 표시되는, 퀴놀론 카르복실산, 즉 7-(3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘-1-일)-1-시클로프로필-6-플루오로-4-옥소-1,4-디히드로-1,8-나프티리딘-3-카르복실산(이후 게미플록사신(Gemifloxacin)이라 칭한다)의 산염에 대한 새로운 제조방법에 관한 것이다.

<2> 【화학식 1】

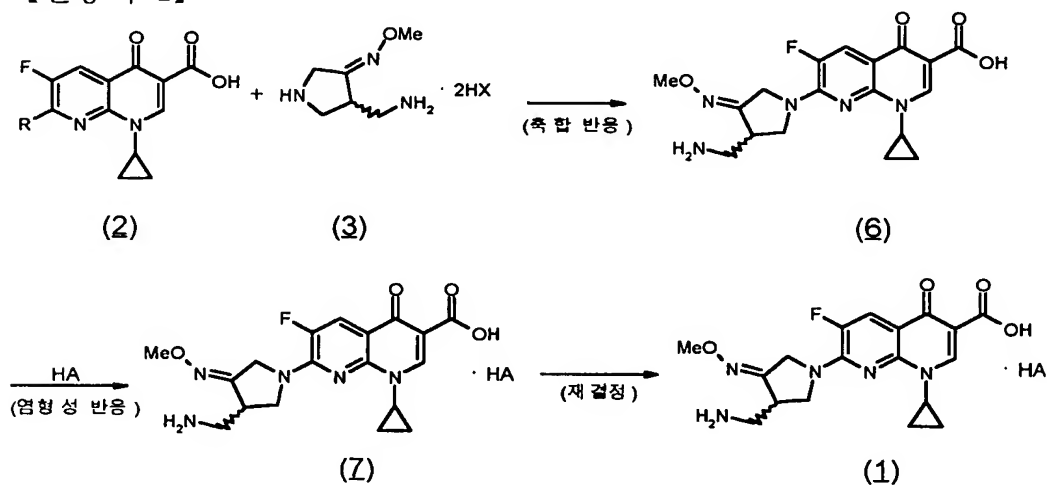


- <3> 상기 식에서,
- <4> Me는 메틸을 나타내고,
- <5> HA는 유기산 또는 무기산이다.
- <6> 상기 게미플록사신 및 그의 염은 본 발명자들에 의해 이미 대한민국 특허 제 131999 호(특허출원번호 제 94-13604 호, 대응하는 외국특허: 유럽특허 EP 688722 A1, 일본 특허 제 41050/96 호, 러시아 특허 제 2120940 호, 캐나다 특허 제 2151890 호, 중국 특허 제 1114959

호 및 미국 특허 제 5962468 호, 5869670 호, 5840916 호, 5776944 호, 5698570 호, 5633262 호 등)로 특허된 화합물이다. 이 화합물은 강력한 항균작용을 가지고 있을 뿐만 아니라 사람이나 동물의 세균감염 등 치료용 약제로 매우 유용하게 사용될 수 있다.

<7> 상기 게미플록사신의 산염은 본 발명자들에 의해 하기 반응식 1에 나타낸 바와 같이 3단계의 반응공정, 즉 축합반응(Coupling reaction), 염형성 반응(Salt formation), 및 재결정 공정(Recrystallization)을 거치는 합성방법으로 제조되어 왔다.

<8> 【반응식 1】



<9> 상기 식에서,

<10> Me는 메틸을 나타내고,

<11> R은 Cl, F, Br, I, 메탄술폰닐, 또는 파라톨루엔술폰닐을 나타내며,

<12> HX는 염산, 브롬산, 요오드산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, 파라톨루엔술폰산, 또는 황산을 나타내고,

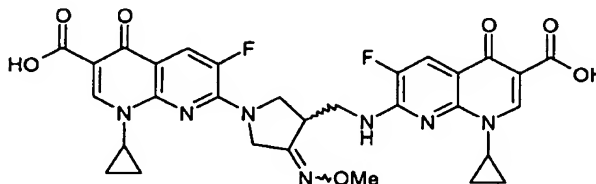
<13> HA는 유기산 또는 무기산이다.

<14> 상기 반응식 1에서 나타낸 바와 같이, 화합물(1)은 3단계의 반응공정, 즉 축합반응, 염 형성 반응 및 재결정 반응을 통하여 제조된다. 이와 같이 3단계의 반응공정을 수행하는 이유는 축합반응시 부반응에 의해 다음 화합물(8)의 불순물이 6~12% 가량 다량 형성되어 생성물인 화합물(6)에 0.3~1.0% 가량 잔류하게 된다. 따라서 이 불순물을 제거하기 위하여 두 번째 단계인 염형성 공정을 통해 축합반응 시 생성된 불순물을 0.1% 이하로 제거하며, 마지막으로 염 형성 반응시 사용되었던 유기 용매를 재결정 단계에서 제거하기 위함이다.

<15> 이러한 3단계의 제조공정을 거쳐 고순도의 원료 의약품인 게미플록사신의 산염(1)을 전체 수율 약 65%의 수율로 제조하여 왔다. 이러한 제조방법은 축합반응시 형성되는 불순물(8)의 제거가 쉽지 않아 이를 제거하고자 염형성 단계 및 재결정 단계를 진행시켜야 했다.

<16> [화학식 8]

<17>



【발명이 이루고자 하는 기술적 과제】

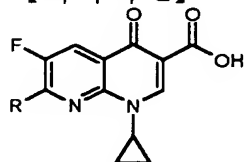
<18> 본 발명자들은 위의 3단계의 반응공정을 2단계로 단축하여 제조공정의 단순화, 생산성의 증대, 수율 증가 등의 장점들을 실현시키고자 예의 연구하여 본 발명을 완성하기에 이르렀다.

<19> 따라서, 본 발명의 목적은

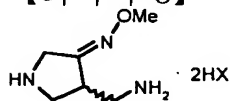
<20> a) 유기 염기의 존재하에 물, 유기 용매 또는 이들의 혼합 용매 중에서 다음 화학식 2의 나프티리딘 카르복실산과 다음 화학식 3의 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 염에 다음 화학식 5의 화합물을 첨가하여 축합반응시킨 다음,

- <21> b) 얻어진 다음 화학식 4의 화합물에 물, 유기 용매 또는 이들의 혼합 용매 중에서 화학식 HA의 산을 가하여 탈보호기 반응 및 염형성 반응을 동시에 진행시키는 단계를 포함하는, 화학식 1로 표시되는 게미플록사신의 산염을 제조하는 방법을 제공한다:

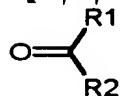
<22> 【화학식 2】



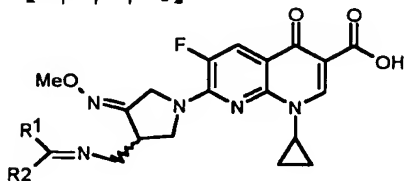
<23> 【화학식 3】



<24> 【화학식 5】

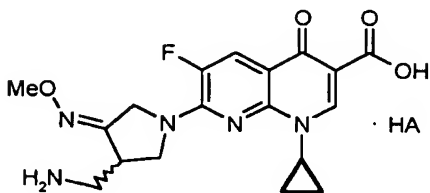


<25> 【화학식 4】



<26> [화학식 1]

<27>



<28> 상기 식에서,

<29> R은 Cl, F, Br, I, 메탄술폰닐, 또는 파라톨루엔술폰닐을 나타내며,

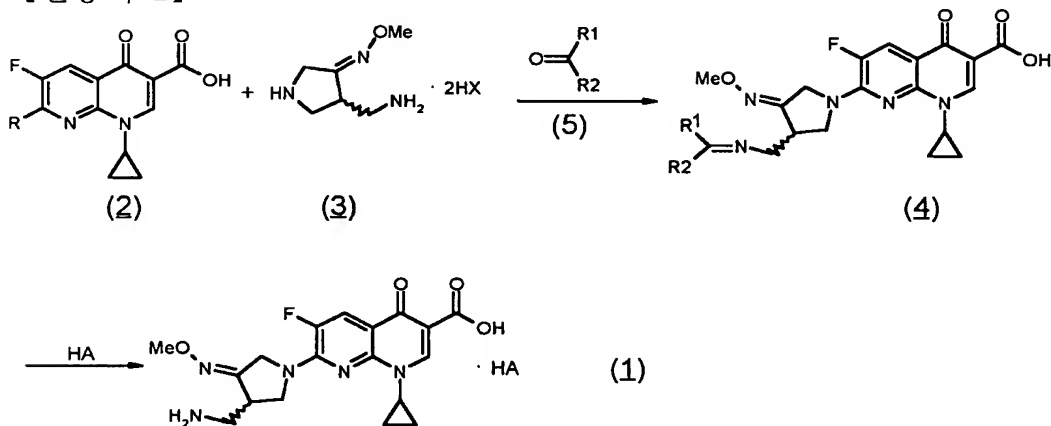
<30> Me는 메틸을 나타내고,

- <31> HX는 염산, 브롬산, 요오드산, 트리플루오로아세트산, 메탄술폰산, 파라톨루엔술폰산, 또는 황산을 나타내고,
- <32> R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소, C₁~C₆의 직쇄 또는 측쇄 포화/불포화 알킬, C₃~C₆ 포화/불포화 시클로알킬, 또는 비치환되거나 C₁~C₆ 알킬, C₁~C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노 또는 할로젠으로 치환된 방향족을 나타내거나, 또는 R1 및 R2가 이들이 결합되어 있는 카르보닐기와 함께 환을 형성하며,
- <33> HA는 유기산 또는 무기산이다.

【발명의 구성 및 작용】

- <34> 본 발명에 따른 제조 방법을 구체적으로 설명하면 다음 반응식 2와 같다:

<35> 【반응식 2】



- <36> 상기 식에서,
- <37> Me, R, R1, R2, HX 및 HA는 상기에 정의한 바와 같다.
- <38> 상기 반응식 2에 나타낸 바와 같이, 불순물(8)의 생성을 억제하여 염형성 단계 및 재결정 단계를 1단계로 단축하고자 카르보닐기가 있는 화합물(5)을 축합반응 (Coupling reaction)

시 첨가하여 화합물(3)의 1차 아미노기를 화합물(5)로 보호하여 부생성물(8)의 생성을 0.1% 이하로 현저히 억제할 수 있다. 이로부터 약 90% 이상의 수율로 제조된 화합물(4)을 화학식 HA의 산으로 처리하여 탈보호기 반응 및 염형성 반응을 1단계로 진행함으로써 화합물(1)의 게미플록사신 산염을 90% 이상의 수율로 수득함과 동시에 재결정 반응 단계를 거치지 않아 제조공정 단계를 단순화한다. 그 결과 제조공정의 단순화에 따른 생산 시간 감소, 생산성의 향상, 수율 증가 등의 개선효과를 얻을 수 있다.

<39> 본 발명에 따른 제조방법을 일예를 들어서 상세히 설명하면 다음과 같다.

<40> 첫째, 화합물(4)의 합성 방법(a) 단계)은 화합물(3), 화합물(5) 및 유기 염기, 예를 들어 트리에틸아민을 반응용매, 예를 들어 아세토니트릴과 물의 혼합용매에 넣고 화합물(2)을 첨가한 후 반응시키는 것을 포함한다. 이 반응의 반응조건을 살펴보면 다음과 같다.

<41> 1) 반응용매는 물, 유기 용매, 이를테면 아세토니트릴, 테트라히드로퓨란 (THF), 메탄올 및 에탄올, 또는 물과 유기 용매의 혼합 용매 등 다양하게 사용될 수 있으며, 가장 바람직하게는 아세토니트릴과 물의 혼합용매가 순도 및 수율 면에서 가장 유리하다.

<42> 2) 화합물(5)는 포름알데히드, 아세톤, 벤즈알데히드, 1-부틸알데히드 등의 케톤 또는 알데히드 화합물이 사용될 수 있으며, 바람직하게 벤즈알데히드, 2-히드록시벤즈알데히드, 2-클로로벤즈알데히드 등의 벤즈알데히드 유도체들이 수율 및 순도 면에서 가장 유리하다. 이 중에서도 벤즈알데히드가 가격 및 안정성 면에서 가장 유리하며, 사용량은 화합물(2)에 대하여 동몰량 이상으로 사용하는 것이 바람직하다.

<43> 3) 반응온도는 0℃에서 80℃까지의 넓은 범위로 적용될 수 있으나, 반응속도, 수율 및 순도 면에서 20~30℃가 가장 바람직한 조건이다.

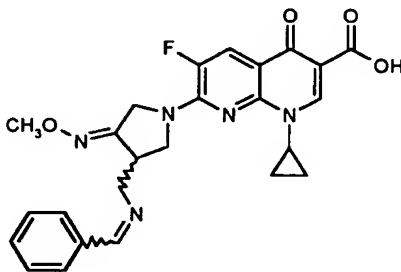
- <44> 4) 유기 염기로서 트리에틸아민, 트리메틸아민, 디이소프로필에틸아민, DBU (1,8-디아자 비시클로[5.4.0]운데-7-센), DBN (1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-온) 등 이외의 다른 여러 가지 염기를 사용할 수 있으며, 가장 적합한 염기는 가격 및 수율 면에서 트리에틸아민이며 사용량은 화합물(2)에 대하여 3몰량 이상 사용된다.
- <45> 이상과 같이 반응을 수행하여 고순도의 상기 화합물(4)을 고수율(90% 이상)로 수득할 수 있다.
- <46> 둘째, 화합물(4)로부터 화합물(1)의 제조 방법(b) 단계)은 화합물(4)을 반응 용매, 예를 들어 이소프로판올과 물의 혼합용매에 넣고 가열한 후 화학식 HA의 산, 예를 들어 메탄술폰산을 첨가하여 탈보호기 반응 및 염형성 반응을 동시에 진행한 후 서서히 냉각하여 재결정 반응 단계를 거치지 않고 목적화합물(1)을 제조한다. 이 반응의 반응조건을 살펴보면 다음과 같다.
- <47> 1) 반응용매는 물, 이소프로판올, THF, 메탄올, 에탄올, 부탄올 등의 알코올, 또는 물과 이들의 혼합 용매를 사용할 수 있으며, 가장 바람직하게는 이소프로판올과 물의 혼합용매가 순도 및 수율 면에서 가장 유리하다.
- <48> 2) 산으로는 HA를 나타내는 염산, 메탄술폰산, 황산, 인산, 초산, 시트르산, 타르타르산, 과염소산, 피크르산, (+)-캄포르 술폰산 등 다양한 종류를 사용할 수 있다. 이 중에서 메탄술폰산이 가장 적합하며, 사용량은 화합물(4)에 대하여 동몰량 내지 동몰량의 약 20% 내외에 해당하는 양을 사용하는 것이 순도 및 수율 면에서 가장 바람직하다.
- <49> 3) 반응온도는 0℃에서 100℃까지의 넓은 범위로 적용될 수 있으나, 산 첨가 시의 온도는 40~50℃, 산 첨가 후의 반응온도는 0~20℃가 목적화합물(1)의 반응속도, 수율 및 순도 면에서 가장 바람직하다.

- <50> 위와 같이 반응을 수행하면 고순도의 게미플록사신 산염(1)을 고수율(90% 이상)로 수득할 수 있다.
- <51> 앞에서 기술한 바와 같이, 두 단계의 새로운 합성방법을 이용하면 기존의 3단계 합성방법을 한 단계 줄임으로써 제조공정의 단순화, 수율 증가(기존의 약 65%에서 적어도 80%로 증가), 생산성의 증대, 제조경비의 절감 등의 개선효과를 성취할 수 있다. 특히, 이 제조방법은 게미플록사신과 유사한 구조를 갖는 퀴놀론계 항생제의 제조에 적용할 수 있는 장점을 가지고 있다.
- <52> 따라서 본 발명은 선행기술에 비해 월등히 진보된 기술을 제공하는 것이다.
- <53> 본 발명을 다음의 실시예에 의해 더욱 구체적으로 설명하지만, 다음의 실시예가 본 발명의 기술적 범위를 제한하는 것은 아니다.

<54> <실시예>

- <55> 실시예 1. 7-(3-벤질리딘아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리딘)-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

<56>



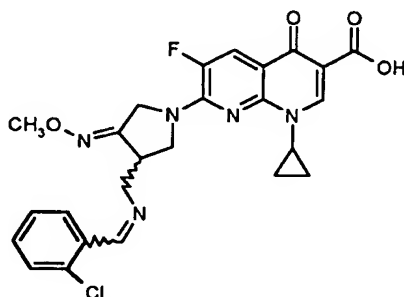
<57> 반응용기에 아세토니트릴 1900ml, 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 디메탄술포네이트 248.0g 및 물 100ml를 차례대로 넣고 0~5℃로 냉각시켰다. 반응혼합물에 벤즈알데히드 97.6g과 트리에틸아민 229.1g을 차례대로 첨가한 후 약 0.5시간 교반시키고, 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 200.0g을 투입하였다. 반응혼합물을 교반시키며 서서히 실온으로 가열하고, 실온에서 약 3시간 교반시켜 반응을 진행시켰다. 목적화합물이 생성되어 현탁액을 형성한 반응물을 여과, 물 및 아세토니트릴로 세척한 후 건조하여 목적화합물을 94.8%(320.3g)의 수율로 제조하였다.

<58> ^1H NMR (δ , CDCl_3): 8.66 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.98 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 2H), 7.37 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.31 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.21~4.15 (m, 2H), 4.00 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 3.56 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)

<59> Mass (FAB): 478 (M+H)

<60> 실시예 2. 7-[3-(2-클로로벤질리딘)아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리딘]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

<61>



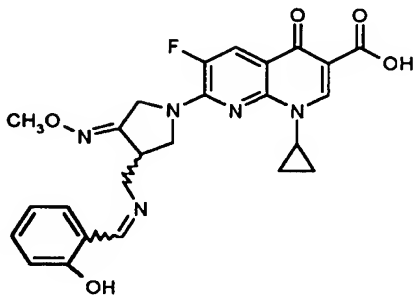
<62> 반응용기에 아세토니트릴 100ml, 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 디메탄술포네이트 12.5g, 2-클로로벤즈알데히드 10.0g 및 트리에틸아민 12.2g을 실온에서 차례대로 넣고 약 0.5시간 교반시킨 다음, 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 10.0g을 투입하였다. 반응혼합물을 실온에서 약 15시간 교반시키고 0~5℃로 냉각시킨 다음 약 3시간 교반시켰다. 고체로 생성된 목적화합물을 여과, 아세토니트릴로 세척한 후 건조하여 목적화합물을 90.0%(16.3g)의 수율로 제조하였다.

<63> ^1H NMR (δ , CDCl_3): 8.74 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.84 (d, $J=7.3\text{Hz}$, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 4.59 (bs, 2H), 4.18 (m, 2H), 4.02 (m, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.93 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)

<64> Mass (FAB): 512 (M+H)

<65> 실시예 3. 7-[3-(2-히드록시벤질리딘)아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리딘닐]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

<66>



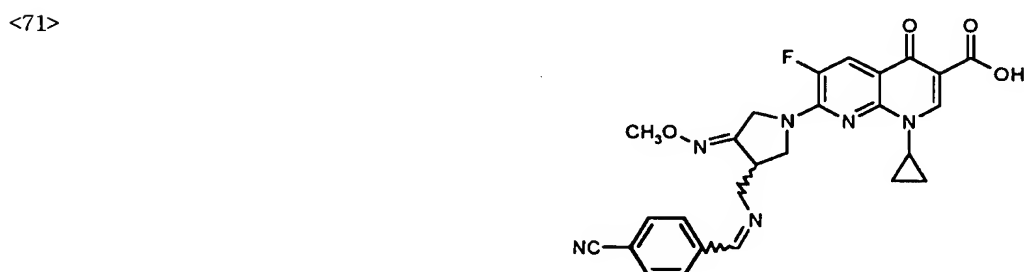
<67> 반응용기에 아세토니트릴 100ml, 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 디메탄술포네이트 12.5g, 2-히드록시벤즈알데히드 8.6g 및 트리에틸아민 12.2g을 실온에서 차례대로 넣고 약 0.5시간 교반시킨 다음, 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티

리딘-3-카르복실산 10.0g을 투입하였다. 반응혼합물을 실온에서 약 15시간 교반시키고 0~5℃로 냉각시킨 다음 약 3시간 교반시켰다. 고체로 생성된 목적화합물을 여과, 아세토니트릴로 세척한 후 건조하여 목적화합물을 91.8%(16.0g)의 수율로 제조하였다.

<68> ^1H NMR (δ , CDCl_3): 8.68 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.01 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.30~7.20 (m, 3H), 6.90~6.82 (m, 2H), 4.68~4.53 (m, 2H), 4.32~4.24 (m, 1H), 4.06 (dd, $J_1=11.9\text{Hz}$, $J_2=5.5\text{Hz}$, 1H), 4.02~3.85 (m, 3H), 3.95 (s, 3H), 3.60 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 1.29~1.21 (m, 2H), 1.07~1.00 (m, 2H)

<69> Mass (FAB): 494 (M+H)

<70> 실시예 4. 7-[3-(4-시아노벤질리딘)아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리디닐]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조



<72> 실시예 2 및 3과 동일한 방법 및 반응규모로 4-시아노벤즈알데히드 9.3g을 사용하여 목적화합물을 82.2%(14.6g)의 수율로 제조하였다.

<73> ^1H NMR (δ , CDCl_3): 8.66 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.99 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.80 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 7.67 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 4.08 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.90 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)

<74> Mass (FAB): 503 (M+H)

<75> 실시예 5. 7-[3-(4-메톡시벤질리딘)아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리디닐]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조



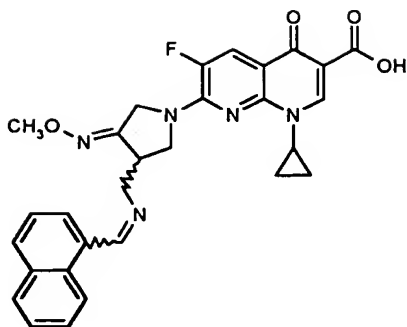
<77> 실시예 2 및 3과 동일한 반응규모 및 방법으로 4-메톡시벤즈알데히드를 9.6g 사용하여 상기의 목적화합물을 80.2%(14.4g)의 수율로 제조하였다.

<78> ^1H NMR (δ , CDCl_3): 8.66 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.96 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.52 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 2H), 6.79 (d, $J=8.3\text{Hz}$, 2H), 4.59 (m, 2H), 4.16 (bs, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.56 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)

<79> Mass (FAB): 508 (M+H)

<80> 실시예 6. 7-[3-(1-나프틸리딘)아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리디닐]-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산의 제조

<81>



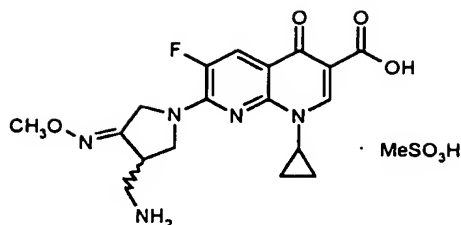
<82> 반응용기에 아세토니트릴 100ml, 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 디메탄술포네이트 12.5g 및 1-나프탈데히드 11.1g을 실온에서 차례대로 넣은 후 0~5℃로 냉각시켰다. 반응혼합물에 트리에틸아민 12.2g을 적가하고 약 0.5시간 교반시킨 다음 에탄올 30ml을 첨가하여 희석시켰다. 반응혼합물에 7-클로로-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 10.0g을 투입하고 실온으로 서서히 반응온도를 올린 다음 약 15시간 교반시켰다. 고체로 생성된 목적화합물을 여과, 물 및 에탄올로 세척한 후 건조하여 목적화합물을 84.4%(15.7g)의 수율로 제조하였다.

<83> ^1H NMR (δ , CDCl_3): 8.86 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.82 (m, 3H), 7.73 (m, 1H), 7.40 (m, 3H), 4.60 (m, 2H), 4.24 (m, 2H), 4.08 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 1.13 (m, 2H), 0.89 (m, 2H)

<84> Mass (FAB): 528 (M+H)

<85> 실시예 7. 7-(아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리딘)-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술포산 염의 제조

<86>



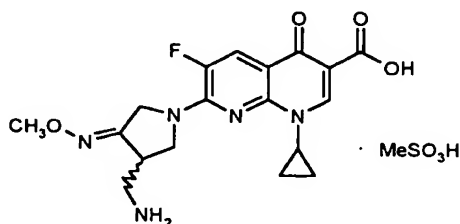
<87> 반응용기에 물 60ml, 실시예 1에서 합성한 화합물 30.0g 및 이소프로판올 210ml를 차례대로 넣고 40~45℃로 가열하였다. 반응혼합물에 메탄술폰산 6.22g을 적가하고 40~45℃에서 약 0.5시간 교반시킨 다음 27~35℃로 냉각시켰다. 반응혼합물에 화합물(1) 0.03g을 첨가하고 실온으로 서서히 냉각시킨 다음 약 17시간 교반시켜 목적화합물을 고체로 석출시켰다. 현탁액의 반응혼합물을 -1~1℃로 냉각하고 약 3시간 동안 교반시킨 후 여과, 이소프로판올로 세척, 건조 및 흡습하여 상기의 목적화합물을 95.1%의 수율(29.0g)로 제조하였다.

<88> ^1H NMR (δ , DMSO- d_6): 8.59 (s, 1H), 8.06 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 4.58 (bs, 2H), 4.37 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.83 (bs, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.40 (m, 1H), 3.24~3.10 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 1.20~1.05 (m, 2H), 1.03~1.02 (m, 2H)

<89> Mass (FAB): 486 (M+H)

<90> 실시예 8. 7-(아미노메틸-4-메톡시이미노-1-피롤리딘)-1-시클로프로필-6-플루오로-1,4-디히드로-4-옥소-1,8-나프티리딘-3-카르복실산 메탄술폰산 염의 제조

<91>



<92> 이소프로판올(210ml) 대신에 THF(240ml)를 사용하고, 메탄술폰산의 양을 6.22g 대신에 6.04g의 양으로 사용한 것을 제외하고, 실시예 7에 기재된 방법에 따라, 표제의 화합물을 91.7%의 수율로 제조하였다.

【발명의 효과】

<93> 본 발명에 따른 두 단계의 새로운 합성방법을 이용하면 기존의 3단계 합성방법을 한단계 줄임으로써 제조공정의 단순화, 수율 증가, 생산성의 증대, 제조경비의 절감 등의 개선효과를 성취할 수 있다.

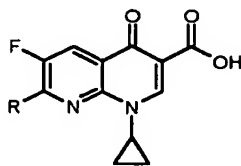
【특허청구범위】

【청구항 1】

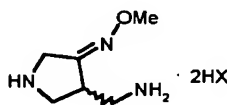
a) 유기 염기의 존재하에 물, 유기 용매 또는 이들의 혼합 용매 중에서 다음 화학식 2의 나프티리딘 카르복실산과 다음 화학식 3의 3-아미노메틸-4-메톡시이미노피롤리딘 염에 다음 화학식 5의 화합물을 첨가하여 축합반응시킨 다음,

b) 얻어진 다음 화학식 4의 화합물에 물, 유기 용매 또는 이들의 혼합 용매 중에서 화학식 HA의 산을 가하여 탈보호기 반응 및 염형성 반응을 동시에 진행시키는 것을 특징으로 하여, 다음 화학식 1로 표시되는 게미플록사신(gemifloxacin)의 산염을 제조하는 방법:

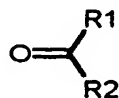
[화학식 2]



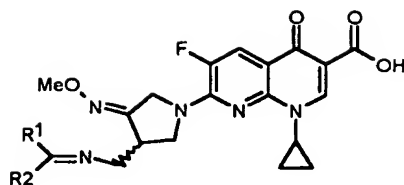
[화학식 3]



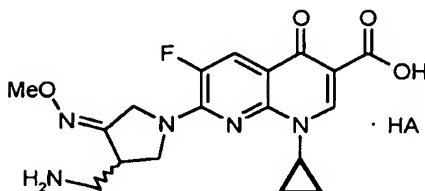
[화학식 5]



[화학식 4]



[화학식 1]



상기 식에서,

R 은 Cl, F, Br, I, 메탄술포닐, 또는 파라톨루엔술포닐을 나타내며,

Me는 메틸을 나타내고,

HX 는 염산, 브롬산, 요오드산, 트리플루오로아세트산, 메탄술포산, 파라톨루엔술포산, 또는 황산을 나타내고,

R1 및 R2는 각각 독립적으로 수소, C₁~C₆의 직쇄 또는 측쇄 포화/불포화 알킬, C₃~C₆ 포화/불포화 시클로알킬, 또는 비치환되거나 C₁~C₆ 알킬, C₁~C₆ 알콕시, 히드록시, 시아노 또는 할로겐으로 치환된 방향족을 나타내거나, 또는 R1 및 R2가 이들이 결합되어 있는 카르보닐기와 함께 환을 형성하며,

HA는 유기산 또는 무기산이다.

【청구항 2】

제 1 항에 있어서, a) 단계, b) 단계 또는 이들 모든 단계를 물과 유기 용매의 혼합 용매에서 수행하는 방법.

【청구항 3】

제 1 항에 있어서, 화학식 5의 화합물이 벤즈알데히드, 2-클로로벤즈알데히드, 2-히드록시벤즈알데히드, 4-메톡시벤즈알데히드, 및 2-메틸벤즈알데히드로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방법.

【청구항 4】

제 2 항에 있어서, a) 단계의 유기 용매가 아세토니트릴이고, b) 단계의 유기 용매가 이소프로판올 또는 테트라하이드로푸란(THF)인 방법.

【청구항 5】

제 1 항에 있어서, 유기 염기가 트리에틸아민, 트리메틸아민, 디이소프로필에틸아민, 1,8-디아자비시클로[5.4.0]운데-7-센, 및 1,5-디아자비시클로[4.3.0]논-5-온으로 구성된 그룹 중에서 선택되는 방법.

【청구항 6】

제 1 항에 있어서, 화학식 5의 화합물을 화학식 2의 화합물에 대해 1배 내지 3배의 양으로 사용하는 방법.

【청구항 7】

제 1 항에 있어서, a) 단계에서 유기 염기를 화학식 2의 화합물에 대해 3배 내지 4배의 양으로 사용하고, 0 내지 30℃의 반응 온도에서 수행하는 방법.

【청구항 8】

제 7 항에 있어서, 유기 염기가 트리에틸아민인 방법.

【청구항 9】

제 1 항에 있어서, 산을 화학식 4의 화합물에 대해 80몰% 내지 120몰%의 양으로 사용하고, 산첨가시 온도가 40~50℃이고, 산첨가 후의 온도가 0~20℃인 방법.

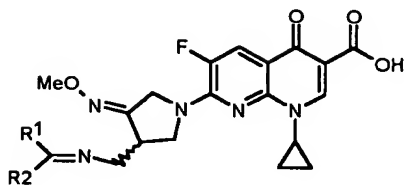
【청구항 10】

제 1 내지 9항 중 어느 한 항에 있어서, 산이 메탄술폰산인 방법.

【청구항 11】

다음 화학식 4로 표시되는, 제 1 항에 따른 게미플록사신의 산염을 제조하기 위한 중간체:

[화학식 4]



상기 식에서,

Me, R1 및 R2는 제 1 항에서 정의한 바와 같다.